

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/037259 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/485**, (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, 31/4725, 9/20 AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011784
- (22) Internationales Anmeldedatum:
24. Oktober 2003 (24.10.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 50 084.3 25. Oktober 2002 (25.10.2002) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BARTHOLOMÄUS, Johannes [DE/DE]; In den Atzenbenden 54, 52080 Aachen (DE). KUGELMANN, Heinrich [DE/DE]; Blücherplatz 7, 52068 Aachen (DE). LANGNER, Klaus-Dieter [DE/DE]; Wilhelm-Ziemons-Strasse 35, 52078 Aachen (DE).
- (74) Anwälte: KUTZENBERGER, Helga usw.; Kutzenberger & Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DOSAGE FORM THAT IS SAFEGUARDED FROM ABUSE

(54) Bezeichnung: GEGEN MISSBRAUCH GESICHERTE DARREICHUNGSFORM

WO 2004/037259 A1

(57) **Abstract:** The invention relates to a dosage form that is safeguarded from abuse. In addition to one or more active substances that could be subject to abuse, said form comprises two or more of the following constituents (a)-(d): (a) at least one substance that irritates the nasal and/or pharyngeal region; (b) at least one agent that increases viscosity, which forms a gel in an extract that is obtained from the dosage form with the aid of a required minimum quantity of an aqueous liquid, whereby the gel can still be visibly differentiated after being introduced into an additional quantity of an aqueous liquid, (c) at least one antagonist for the active substance or substances that could be subject to abuse, (d) at least one emetic.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential zwei oder mehr der nachfolgenden Komponenten a)-d) aufweist: (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff; (b) wenigstens ein viskositäts erhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt, (c) wenigstens einen Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Missbrauchspotential (d) wenigstens ein Emetikum.

Gegen Mißbrauch gesicherte Darreichungsform

Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Mißbrauch gesicherte Darreichungsform, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential zwei oder mehrere der nachfolgenden Komponenten a)-d) aufweist:

- (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
- (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
- (c) wenigstens einen Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential,
- (d) wenigstens ein Emetikum.

Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen weist neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit auf ihrem betreffenden Anwendungsgebiet auch ein Mißbrauchspotential auf, d.h. sie können von einem Mißbraucher eingesetzt werden, um Wirkungen herbeizuführen, die nicht ihrem medizinischen Bestimmungszweck entsprechen.

So werden beispielsweise Opiate, die eine exzellente Wirksamkeit bei der Bekämpfung von starken bis sehr starken Schmerzen zeigen, von Mißbrauchern häufig zum Erzielen rauschartiger, euphorisierender Zustände verwendet.

Orale Darreichungsformen, die solche Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential enthalten, führen üblicherweise selbst bei der Einnahme mißbräuchlich hoher Mengen nicht zu dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis, da die Wirkstoffe im Blut nur langsam anfluten. Um dennoch einen Mißbrauch zu ermöglichen, werden die entsprechenden Darreichungsformen vom Mißbraucher zerkleinert, z.B. gemörser, und z.B. durch

Schnupfen über die Nase appliziert. Bei einer weiteren Form des Mißbrauchs wird der Wirkstoff aus dem durch Zerkleinerung der Darreichungsform erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wäßrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Bei diesen Formen der Applikation kommt es zu einem gegenüber der oralen Applikation beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand daher darin, eine Darreichungsform für Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential zur Verfügung zu stellen, die bei bestimmungsgemäßer Applikation deren therapeutische Wirkung gewährleistet, bei einer mißbräuchlichen Einnahme jedoch nicht die vom Mißbraucher gewünschte Wirkung entfalten.

Diese Aufgabe wurde durch die erfindungsgemäße, gegen Mißbrauch gesicherte Darreichungsform gelöst, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential zwei oder mehr der nachfolgenden Komponenten a)-d) aufweist:

- (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
- (b) wenigstens ein Viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
- (c) wenigstens einen Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential,
- (d) wenigstens ein Emetikum.

Die Komponenten (a) bis (d) sind jeweils für sich allein bereits zur Sicherung der Darreichungsform gegen Mißbrauch geeignet. So eignet sich die Komponente (a) bevorzugt zur Sicherung gegen nasalen und/oder parenteralen Mißbrauch, die

Komponente (b) bevorzugt gegen parenteralen Mißbrauch, die Komponente (c) bevorzugt gegen nasalen und/oder parenteralen Mißbrauch und die Komponente (d) vorzugsweise gegen parenteralen und/oder oralen und/oder nasalen Mißbrauch. Durch die erfindungsgemäße Kombination von wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Komponenten, gelingt es, die erfindungsgemäße Darreichungsform noch effektiver gegen Mißbrauch zu schützen.

In einer Ausführungsform weist die erfindungsgemäße Darreichungsform drei der Komponenten (a)-(d) in der Missbrauchskombination auf, vorzugsweise (a), (b) und (c) oder (a), (b) und (d).

In einer weiteren Ausführungsform weist die erfindungsgemäße Darreichungsform sämtliche Komponenten (a)-(d) auf.

Pharmazeutische Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential sind dem Fachmann, ebenso wie die einzusetzenden Mengen und Verfahren zu ihrer Herstellung, an sich bekannt und können als solche in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

Eine Kombination von zwei oder drei der Komponenten (a), (b) und (d) eignet sich besonders zur Verhinderung des Mißbrauchs eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepinen, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.

Besonders eignet sich eine Kombination von zwei oder drei der Komponenten (a), (b) und (d) zur Verhinderung des Mißbrauchs von Opiaten, Opioiden, Tranquillantien sowie weitere Betäubungsmitteln, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (\pm)- α -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril

(Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5*α*-epoxy-7*α*[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbamat (Camazepam), (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-*N*-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4—benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Clor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11*b*-(2chlorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3*β*-benzoyloxy-2*β*(1*α**H*,5*α**H*)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5*α*-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6*α*-ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diamprodin, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiatepin-2(3*H*)-on (Diazepam), 4,5*α*-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6*α*-morphinanol (Dihydrocodein), 4,5*α*-Epoxy-17-methyl-3,6*a*-morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6*H*-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5*α*-Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6*α*-ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5*α*-Epoxy-7*α*-(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(*α*-Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(*α*-Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), *N*-(1-Phenethyl-4-

piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorophenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorophenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Halazepam), 10-Brom-11b-(2-fluorophenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorophenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethylen)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-a][1,4] benzodiazepin-1(4*H*)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorophenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin (Medazepam), *N*-(3-Chlorpropyl)- α -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, N, α -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-o-tolyl-4(3*H*)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (Morphin), Myrophin, (\pm)-*trans*-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo [*b*,*d*]pyran-9(6 *α H*)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-

diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Oxazepam), (*cis-trans*)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-*d*][1,4] benzodiazepin-6-(5*H*)-on (Oxazolam), 4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-but enyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α,α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Pinazepam), α -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(*N*-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), *N*-(4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl)propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1*R*^{*,2*R*^{*})-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol, jeweils ggf. in Form entsprechender stereoisomerer Verbindungen sowie entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.}

Sofern die Kombination zur Sicherung gegen Mißbrauch die Sicherung durch die Komponente (c) umfaßt, eignet sie sich besonders zur Verhinderung des Mißbrauchs eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.

Besonders geeignet ist eine die Komponente (c) umfassende Kombination zur Verhinderung des Mißbrauchs von Opiaten, Opioiden sowie weiteren Betäubungsmitteln, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N-[1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl]propionanilid (Alfentanil), Allylprodin, Alphaprodin, 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (\pm)- α -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), Anileridin, Apocodein, Benzylmorphin, Bezitramid, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-7 α [(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endo-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), Butorphanol, (1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), Clonitazen, (-)-Methyl-[3 β -benzoyloxy-2 β (1 α H,5 α H)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Codein), Cyclorphan, Cyprenorphin, Desomorphin, Dextromoramide, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionate (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diamprodin, Diamorphon, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 α -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-3,6 α -morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrate, Dipipanon, (6aR,10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, 4,5 α -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 \square -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 α -Epoxy-7 α -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), N-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α -Methylphenethylamino)propionitrile (Fenproporex), N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), Heroin, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanone (Hydrocodone), 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanone (Hydromorphon), Hydroxypethidine, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanone (Ketobemidon), (3S,6S)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetate (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone

(Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), N-(3-Chlorpropyl)- α -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, N, α -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (Morphin), Myrophin, (\pm)-*trans*-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo [b, d]pyran-9(6 α H)-on (Nabilon), Nalbuphen, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butetyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), α,α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), α -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(N-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), N-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, (1R*,2R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1R, 2R, 4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, jeweils ggf. in Form entsprechender stereoisomerer Verbindungen sowie entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.

Die Verbindungen (1R*,2R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol und (1R, 2R, 4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, deren physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Hydrochloride, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind z.B. aus EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform enthaltend eine Kombination aus wenigstens zwei der Komponenten a)-d) eignet sich auch zur Verhinderung des Mißbrauchs von Stimulanzien, bevorzugt solcher, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Amphetamin, Norpseudoephedrin, Methylphenidat und jeweils ggf. deren entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Basen, Salzen und Solvaten.

Sofern die Kombination zur Sicherung der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Mißbrauch die Komponente (a) umfaßt, kommen als den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe erfindungsgemäß sämtliche Stoffe in Betracht, die bei entsprechender Applikation über den Nasen- und/oder Rachenraum eine Reaktion des Körpers hervorrufen, die entweder für den Mißbraucher so unangenehm ist, daß der die Applikation nicht weiter fortsetzen will oder kann, z.B. ein Brennen, oder die auf physiologische Art und Weise einer Aufnahme des entsprechenden Wirkstoffes entgegenwirken, z.B. über eine vermehrte nasale Sekretbildung oder Niesen. Es wurde zudem gefunden, daß üblicherweise diese den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoffe auch bei parenteraler, insbesondere intravenöser, Applikation ein sehr unangenehmes Gefühl bis hin zu unerträglichen Schmerzen verursachen, so daß der Mißbraucher die Einnahme nicht länger fortsetzen will oder kann.

Besonders geeignete, den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe sind solche Stoffe, die ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursachen. Entsprechende Stoffe und deren üblicherweise einzusetzenden Mengen sind dem Fachmann an sich bekannt oder können durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Der den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoff der Komponente (a) basiert vorzugsweise auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen oder einem oder mehreren Pflanzenteilen wenigstens einer Scharfstoffdroge.

Entsprechende Scharfstoffdrogen sind dem Fachmann an sich bekannt und werden beispielsweise in "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, Seiten 82 ff., beschrieben. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Darreichungsform die Pflanzenteile der entsprechenden Scharfstoffdrogen in einer Menge von 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit, enthalten.

Kommen ein oder mehrere Inhaltsstoffe entsprechender Scharfstoffdrogen zum Einsatz, beträgt deren Menge in einer erfindungsgemäßen Darreichungseinheit bevorzugt 0,001 bis 0,005 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit.

Unter Darreichungseinheit wird eine separate bzw. separierbare Dosiseinheit, wie z. B. eine Tablette oder eine Kapsel, verstanden.

Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform als Komponente (a) einen oder mehrere Inhaltsstoffe wenigstens einer Scharfstoffdroge, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Allii sativi Bulbus, Asari Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer), Curcumae longae Rhizoma, Curcumae xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicae Semen, Piperis nigri Fructus (Pfeffer), Sinapis albae (Erucae) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma und Zingiberis Rhizoma, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer) und Piperis nigri Fructus (Pfeffer), auf.

Bei den Inhaltsstoffen der Scharfstoffdrogen handelt es sich bevorzugt um o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindungen, Säureamid-Verbindungen, Senföle oder Sulfidverbindungen oder um davon abgeleiteten Verbindungen.

Besonders bevorzugt ist der Inhaltsstoff der Scharfstoffdrogen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Myristicin, Elemicin, Isoeugenol, β -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenföl, Methylmercaptosenföl oder Methylsulfonylsenföl, und von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindungen.

Eine weitere Möglichkeit, die erfindungsgemäße Darreichungsform zusätzlich gegen Mißbrauch zu sichern, besteht darin, ihr wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel als weitere Mißbrauchsverhindernde Komponente (b) zuzusetzen, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

Visuelle Unterscheidbarkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, daß das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wäßriger Flüssigkeit gebildete, Wirkstoff-haltige Gel beim Einbringen vorzugsweise mit einer Injektionsnadel, in eine weitere Menge wäßriger Flüssigkeit von 37°C im wesentlichen unlöslich und zusammenhängend bleibt und nicht auf einfache Weise so dispergiert werden kann, daß eine parenterale, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation möglich ist. Vorzugsweise beträgt die Dauer der visuellen Unterscheidbarkeit wenigstens eine Minute.

Die Viskositätserhöhung des Extrakts führt dazu, daß dessen Nadelgängigkeit bzw. Spritzbarkeit erschwert oder sogar unmöglich gemacht wird. Des weiteren führt sie dazu, daß der erhaltene Extrakt beim Einbringen in eine weitere Menge wäßriger Flüssigkeit, z.B. durch Einspritzen in Blut, zunächst in Form eines weitgehend zusammenhängenden Fadens erhalten bleibt, der zwar durch mechanische Einwirkung in kleinere Bruchstücke zerteilt, nicht aber so dispergiert oder sogar gelöst werden kann, daß eine parenterale, insbesondere intravenöse, Applikation gefahrlos möglich ist. In Kombination mit der Komponente (a) und/oder (d) führt dies zusätzlich zu unangenehmen Brennen und/oder Erbrechen.

Eine intravenöse Applikation eines entsprechenden Extraktes würde daher mit großer Wahrscheinlichkeit zur Verstopfung von Gefäßen, verbunden mit schweren Embolien bis hin zum Tod des Mißbrauchers führen.

Zur Überprüfung, ob ein viskositätserhöhendes Mittel als Komponente (b) zur Anwendung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform geeignet ist, wird dieses in einer entsprechenden Darreichungsform formuliert, die so erhaltene Darreichungsform zerkleinert, vorzugsweise gemörser, und mit 10 ml Wasser bei einer Temperatur von 25 °C extrahiert. Bildet sich hierbei ein Gel, welches den obenstehend genannten Bedingungen genügt, eignet sich das entsprechende viskositätserhöhende Mittel zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Darreichungsform.

Sofern in der erfindungsgemäßen Darreichungsform eine Mißbrauchssicherung durch eine Kombination enthaltend die Komponente (b) vorgesehen ist, kommen vorzugsweise eine oder mehrere viskositätserhöhende Mittel zum Einsatz, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Citrus-Pectin (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprogat 150 ®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Apfelpektin, Pektin aus Zitronenschale, Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200®), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96), Xanthan-Gummi (Xantural 180®). Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen sind die Handelsnamen, unter denen die jeweiligen Materialien am Markt geführt sind. Im allgemeinen ist eine Menge von 0,1 bis 5 Gew.% der/des genannten viskositätserhöhenden Mittels ausreichend, um die vorstehend genannten Bedingungen zu erfüllen.

Die viskositätserhöhenden Mittel der Komponente (b), sofern vorgesehen, liegen in der erfindungsgemäß Darreichungsform bevorzugt in Mengen von ≥ 5 mg pro Darreichungseinheit, d.h. pro Dosiereinheit vor.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kommen in der missbrauchssichernden Kombination als Komponente (b) solche viskositätserhöhenden Mittel zum Einsatz, die bei der Extraktion aus der Darreichungsform mit der notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit ein Gel bilden, das Luftblasen einschließt. Die so erhaltenen Gele zeichnen sich durch ein trübes Erscheinungsbild aus, durch das der potentielle Mißbraucher zusätzlich optisch gewarnt und von dessen parenteraler Applikation abgehalten wird.

Überraschenderweise ist es möglich, die Wirkstoffe und zumindest das viskositätserhöhende Mittel ohne räumliche Trennung voneinander in der erfindungsgemäß Darreichungsform zu kombinieren, ohne daß die Freisetzung des Wirkstoffs bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform gegenüber einer entsprechenden Darreichungsform, die das viskositätserhöhende Mittel nicht aufweist, beeinträchtigt wird.

Selbstverständlich ist es aber auch möglich, die viskositätserhöhenden Mittel und die Wirkstoffe in räumlich voneinander getrennter Anordnung in der Darreichungsform zu kombinieren, wie nachstehend beschrieben.

Des weiteren kann die erfindungsgemäß Darreichungsform in der Kombination zur Sicherung gegen Mißbrauch die Komponente (c) aufweisen, nämlich einen oder mehrere Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Missbrauchspotential, wobei die Antagonistenmenge räumlich getrennt von Wirkstoff und der Komponente (a) und/oder (b) vorzugsweise vorliegen und keine Wirkung bei bestimmungsgemäßer Verwendung entfalten sollte.

Geeignete Antagonisten zur Verhinderung des Mißbrauchs der Wirkstoffe sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäß Darreichungsform vorliegen.

Sofern der in der Darreichungsform vorliegende Wirkstoff ein Opiat oder ein Opioid ist, kommt als Antagonist bevorzugt ein Antagonist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin oder Naluphin, jeweils ggf. in Form einer entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindung, insbesondere in Form einer Base, eines Salzes oder Solvates, zum Einsatz. Vorzugsweise werden die entsprechenden Antagonisten, sofern eine Ausrüstung mit der Komponente (c) vorgesehen ist, in einer Menge von ≥ 10 mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 100 mg, ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 50 mg auf pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit eingesetzt.

Weist die erfindungsgemäße Darreichungsform als Wirkstoff ein Stimulanz auf, ist der Antagonist bevorzugt ein Neuroleptikum, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprotheaxin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol und Bromperidol.

Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform diese Antagonisten in einer üblichen, dem Fachmann bekannten therapeutischen Dosierung, besonders bevorzugt in einer gegenüber der üblichen Dosierung verdoppelten bis verdreifachten Menge pro Dosiereinheit auf.

Sofern die Kombination zur Sicherung der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Mißbrauch die Komponente (d) umfaßt, kann sie wenigstens ein Emetikum aufweisen, das vorzugsweise in einer räumlich getrennten Anwendung von der gegebenenfalls vorhandenen Komponente (a) und/oder (b) und dem Wirkstoff vorliegen und bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Wirkung im Körper entfalten sollte.

Geeignete Emetika zur Verhinderung des Mißbrauchs der Wirkstoffe sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

Sofern die Kombination zur Sicherung gegen Mißbrauch die Komponente (d) enthält, kommt in der erfindungsgemäßen Darreichungsform bevorzugt ein Emetikum auf Basis eines oder mehrerer Inhaltsstoffe von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf Basis des Inhaltsstoffes Emetin, in Betracht, wie sie z.B. in „Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe“ von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982 beschrieben werden. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Darreichungsform als Komponente (d) das Emetikum Emetin aufweisen, bevorzugt in einer Menge von ≥ 10 mg, besonders bevorzugt ≥ 20 mg und ganz besonders bevorzugt in einer Menge von ≥ 40 mg pro Darreichungsform, d.h. Dosiereinheit.

Ebenfalls bevorzugt kann als Emetikum Apomorphin in der erfindungsgemäßen Missbrauchssicherung zum Einsatz kommen, vorzugsweise in einer Menge von vorzugsweise ≥ 3 mg, besonders bevorzugt ≥ 5 mg und ganz besonders bevorzugt ≥ 7 mg pro Dosiereinheit.

Die Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform kann in vielfältiger Art und Weise nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Methoden zur Formulierung der Darreichungsform sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zur oralen Applikation.

In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form einer Tablette, einer Kapsel oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vor.

Eine besonders einfache Art der Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform besteht darin, zwei oder mehr der Komponenten (a)-(d) mit dem Wirkstoff bzw. den Wirkstoffen und ggf. physiologisch verträglichen Hilfsstoffen zu mischen und dieses Gemisch in eine Kapsel abzufüllen oder zu einer Tablette zu verpressen, sofern im Hinblick auf die Komponenten (c) bzw. (d) bei der bestimmungsgemäßen, oralen Applikation die Toleranzgrenzen eingehalten werden. Bei dieser Art der Formulierung der Darreichungsform ist darauf zu achten, daß die Komponenten (c) und/oder (d) so formuliert oder so gering dosiert sind, daß sie bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform praktisch keine den Patienten oder die Wirksamkeit des Wirkstoffs beeinträchtigende Wirkung entfalten können.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform die Komponente (d) in einer Dosierung, die so gewählt ist, daß bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation keine negative Wirkung hervorgerufen wird. Wird jedoch die vorgesehene Dosierung der Darreichungsform versehentlich, insbesondere durch Kinder, oder beim Mißbrauch überschritten, wird Übelkeit bzw. Brechreiz hervorgerufen. Die jeweilige Menge der Komponente (d), die vom Patienten bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation noch toleriert wird, kann vom Fachmann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Orale osmotische therapeutische Systeme sowie geeignete Materialien und Verfahren zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann an sich bekannt, beispielsweise aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Sofern aber eine Kombination zur Sicherung der Darreichungsform enthaltend die Komponenten (c) und/oder (d) vorgesehen ist, sollten diese Komponenten bevorzugt in einer so hohen Dosierung zum Einsatz kommen, daß sie bei einer mißbräuchlichen Applikation der Darreichungsform eine intensive negative Wirkung beim Mißbraucher hervorrufen. Dies gelingt vorzugsweise durch eine räumliche Trennung zumindest des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe von den Komponenten (c) und/oder (d), wobei bevorzugt der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer

Untereinheit (A) und die Komponenten (c) und/oder (d) in wenigstens einer Untereinheit (B) vorliegen, und wobei die Komponenten (c) und (d) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper nicht ihre Wirkung entfalten.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform beide Komponenten (c) und (d) aufweist, können diese jeweils in derselben oder in verschiedenen Untereinheiten (B) vorliegen. Vorzugsweise liegen, sofern vorhanden, beide Komponenten (c) und (d) in ein- und derselben Untereinheit (B) vor.

Untereinheiten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind feste Formulierungen, die jeweils neben üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen nur den (die) Wirkstoff(e) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) oder nur den (die) Antagonist(en) und/oder das Emetikum (die Emetika) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) enthalten.

Ein wesentlicher Vorteil der getrennten Formulierung der Wirkstoffe von den Komponenten (c) und (d) in Untereinheiten (A) und (B) der erfindungsgemäßen Darreichungsform besteht darin, daß bei ihrer bestimmungsgemäßen Applikation die Komponenten (c) und/oder (d) im Körper praktisch nicht freigesetzt werden, nur in so geringen Mengen freigesetzt werden, daß sie keine den Patienten oder den Therapieerfolg beeinträchtigende Wirkung entfalten oder bei der Passage durch den Körper des Patienten nur an solchen Freisetzungsorten abgegeben werden, an denen eine für ihre Wirksamkeit ausreichende Resorption nicht gegeben ist. Vorzugsweise werden die Komponenten (c) und/oder (d) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper des Patienten praktisch nicht freigesetzt. Der Fachmann versteht, daß diese vorstehend genannten Bedingungen in Abhängigkeit von den jeweils eingesetzten Komponenten (c) und (d) sowie der Formulierung der Untereinheiten bzw. der Darreichungsform variieren können. Die für die jeweilige Darreichungsform optimale Formulierung kann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Wird eine entsprechende erfindungsgemäße Darreichungsform, welche die Komponenten (c) und/oder (d) in Untereinheiten (B) aufweist, zum Zwecke der mißbräuchlichen Einnahme des Wirkstoffes manipuliert, z.B. durch zermörsern und ggf. extrahieren des so erhaltenen Pulvers mit einem geeigneten Extraktionsmittel, wird neben dem Wirkstoff und gegebenenfalls (a) und/oder (b) auch die jeweilige Komponente (c) und/oder (d) in einer Form erhalten, in der sie von dem Wirkstoff nicht auf einfache Weise zu separieren ist, so daß sie bei der Applikation der manipulierten Darreichungsform, insbesondere bei oraler und/oder parenteraler Verabreichung, ihre Wirkung im Körper entfaltet und gegebenenfalls zusätzlich eine der Komponente (c) und/oder (d) entsprechende negative Wirkung beim Mißbraucher hervorruft und so den Mißbrauch der Darreichungsform verhindert.

Die Formulierung einer erfindungsgemäßen Darreichungsform, in der eine räumliche Trennung des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe von den Komponenten (c) und (d), vorzugsweise durch Formulierung in verschiedenen Untereinheiten erfolgt ist, kann in vielfältiger Art und Weise erfolgen, wobei die entsprechenden Untereinheiten in der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils in beliebiger räumlicher Anordnung zueinander vorliegen können, sofern die vorstehend genannten Bedingungen für die Freisetzung der Komponenten (c) und/oder (d) erfüllt sind.

Der Fachmann versteht, daß die ggf. vorliegenden Komponente(n) (a) und/oder (b) bevorzugt sowohl in den jeweiligen Untereinheiten (A) und (B) als auch in Form von eigenständigen, den Untereinheiten (A) und (B) entsprechenden Untereinheiten in der erfindungsgemäßen Darreichungsform formuliert werden können, so lange die Sicherung der Darreichungsform gegen den Mißbrauch wie auch die Wirkstofffreisetzung bei bestimmungsgemäßer Applikation durch die Art der Formulierung nicht beeinträchtigt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform liegen die Untereinheiten (A) und (B) in multipartikulärer Form vor, wobei Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets bevorzugt sind und sowohl für die Untereinheit (A) als auch (B) dieselbe Form, d.h. Gestaltung gewählt wird, damit keine Separierung der Untereinheiten (A)

von (B) durch mechanische Auslese möglich ist. Die multipartikulären Formen weisen bevorzugt eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm auf.

Die Untereinheiten (A) und (B) in multipartikulärer Form können auch bevorzugt in eine Kapsel abgefüllt, in einer Flüssigkeit oder einem Gel suspendiert oder zu einer Tablette verpreßt werden, wobei die jeweiligen Endformulierungen dergestalt erfolgen, daß die Untereinheiten (A) und (B) auch in der resultierenden Darreichungsform erhalten bleiben.

Die jeweiligen multipartikulären Untereinheiten (A) bzw (B) mit identischer Formgebung sollten auch nicht visuell voneinander unterscheidbar sein, damit sie vom Mißbraucher nicht durch einfaches Sortieren voneinander separiert werden können. Dies kann beispielsweise durch das Aufbringen identischer Überzüge gewährleistet werden, die neben dieser Egalisierungsfunktion auch weitere Funktionen übernehmen können, wie z.B. die Retardierung eines oder mehrerer Wirkstoffe oder eine magensaftresistente Ausrüstung der jeweiligen Untereinheiten.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Untereinheiten (A) und (B) jeweils schichtförmig zueinander angeordnet.

Bevorzugt sind hierfür die schichtförmigen Untereinheiten (A) und (B) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vertikal oder horizontal zueinander angeordnet, wobei jeweils auch eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (A) und eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (B) in der Darreichungsform vorliegen können, so daß neben den bevorzugten Schichtenfolgen (A)-(B) bzw. (A)-(B)-(A) beliebige andere Schichtenfolgen in Betracht kommen, ggf. in Kombination mit Schichten enthaltend die Komponenten (a) und/oder (b).

Ebenfalls bevorzugt ist eine erfindungsgemäße Darreichungsform, in der die Untereinheit (B) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (A) vollständig umhüllt wird, wobei zwischen diesen Schichten eine ggf. quellbare Trennschicht (C) vorhanden sein kann. Ein entsprechender Aufbau eignet sich bevorzugt auch für die vorstehend genannten multipartikulären Formen, wobei dann beide Untereinheiten

(A) und (B) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (C) in ein- und derselben multipartikulären Form formuliert sind.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform bildet die Untereinheit (A) einen Kern, der von der Untereinheit (B) umhüllt wird, wobei letztere wenigstens einen Kanal aufweist, der von dem Kern an die Oberfläche der Darreichungsform führt.

Zwischen einer Schicht der Untereinheit (A) und einer Schicht der Untereinheit (B) kann die erfindungsgemäße Darreichungsform jeweils eine oder mehrere, vorzugsweise eine, ggf. quellbare Trennschicht (C) zur räumlichen Trennung der Untereinheit (A) von (B) aufweisen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die schichtförmigen Untereinheiten (A) und (B) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (C) in einer zumindest teilweise vertikalen oder horizontalen Anordnung aufweist, liegt sie bevorzugt in Form einer Tablette, eines Coextrudats oder Laminats vor.

Hierbei kann in einer besonders bevorzugten Ausführungsform die freie Oberfläche der Untereinheit (B) vollständig und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Untereinheit(en) (A) und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der ggf. vorhandenen Trennschicht(en) (C) mit wenigstens einer die Freisetzung des der Komponente (c) oder (d) verhindernden Barrièreschicht (D) überzogen sein.

Ebenfalls besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform, die eine vertikale oder horizontale Anordnung der Schichten der Untereinheiten (A) und (B) und wenigstens eine dazwischen angeordnete Push-Schicht (p) sowie ggf. eine Trennschicht (C) aufweist, in der sämtliche freie Oberflächen des aus den Untereinheiten (A) und (B), der Push-Schicht und der ggf. vorhandenen Trennschicht (C) bestehenden Schichtaufbaus mit einem semipermeablen Überzug (E) ausgerüstet sind, der für ein Freisetzungsmittel, d.h. üblicherweise eine physiologische Flüssigkeit, durchlässig, für den Wirkstoff und für die Komponente (c) und/oder (d) im wesentlichen undurchlässig ist, und wobei dieser

Überzug (E) im Bereich der Untereinheit (A) wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung des Wirkstoffes aufweist.

Eine entsprechende Darreichungsform ist dem Fachmann beispielsweise unter der Bezeichnung orales osmotisches therapeutisches System (OROS), ebenso wie geeignete Materialien und Verfahren zu dessen Herstellung, u.a. aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform hat die Untereinheit (A) der erfindungsgemäßen Darreichungsform die Form einer Tablette, deren Steg und ggf. eine der beiden Grundflächen mit einer die Komponente (c) und/oder (d) enthaltenden Barrièreschicht (B) bedeckt ist.

Der Fachmann versteht, daß die bei der Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils zum Einsatz kommenden Hilfsstoffe der Untereinheit(en) (A) bzw. (B) sowie ggf. der vorhandenen Trennschicht(en) (C) und/oder der Barrièreschicht(en) (D) in Abhängigkeit von deren Anordnung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform, der Applikationsart sowie in Abhängigkeit von dem jeweiligen Wirkstoff der ggf. vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) und der Komponente (c) und/oder (d) variieren. Die Materialien, die über die jeweils erforderlichen Eigenschaften verfügen sind, dem Fachmann an sich bekannt.

Sofern die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) aus der Untereinheit (B) der erfindungsgemäßen Darreichungsform mit Hilfe einer Umhüllung, vorzugsweise einer Barrièreschicht, verhindert wird, kann die Untereinheit aus üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien bestehen.

Ist eine entsprechende Barrièreschicht (D) zur Verhinderung der Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) nicht vorgesehen, sind die Materialien der Untereinheiten so zu wählen, daß eine Freisetzung der jeweiligen Komponente (c) und/oder (d) aus der Untereinheit (B) praktisch ausgeschlossen ist. Bevorzugt können hierzu die nachstehend aufgeführten Materialien zum Einsatz kommen, die auch für den Aufbau der Barrièreschicht geeignet sind.

Bevorzugte Materialien sind solche, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Glucanen, Skleroglucanen, Mannanen, Xanthanen, Copolymeren aus Poly[bis(p-carboxyphenoxy)propan und Sebacinsäure, vorzugsweise in einem Molverhältnis von 20:80 (unter der Bezeichnung Polifeprasan 20® am Markt geführt), Carboxymethylcellulosen, Celluloseethern, Celluloseestern, Nitrocellulosen, Polymeren auf Basis von (Meth)acrylsäure sowie deren Ester, Polyamiden, Polycarbonaten, Polyalkylenen, Polyalkylenglykolen, Polyalkylenoxiden, Polyalkylenterephthalate, Polyvinylalkohole, Polyvinylether, Polyvinylester, halogenierte Polyvinyle, Polyglykolide, Polysiloxane sowie Polyurethane und deren Copolymeren.

Besonders geeignete Materialien können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxybutylmethylcellulose, Celluloseacetat, Cellulosepropionat (von niederm, mittlerem oder erhöhtem Molekulargewicht), Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphtalat, Carboxymethylcellulose, Cellulosetriacetat, Natrium-Cellulosulfat, Polymethylmethacrylat, Polyethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyisobutylmethacrylat, Polyhexylmethacrylat, Polyisodecylmethacrylat, Polylaurylmethacrylat, Polyphenylmethacrylat, Polymethylacrylat, Polyisopropylacrylat, Polyisobutylacrylat, Polyoctatdecylacrylat, Polyethylen, Polyethylen niederer Dichte, Polyethylen hoher Dichte, Polypropylen, Polyethylenglykol, Polyethylenoxid, Polyethylenterephthalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylisobutylether, Polyvinylacetat und Polyvinylchlorid.

Besonders geeignete Copolymeren können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Copolymeren aus Butylmethacrylat und Isobutylmethacrylat, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäure mit erhöhtem Molekulargewicht, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäuremonoethylester, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid sowie Copolymeren aus Vinylalkohol und Vinylacetat.

Weitere, zur Formulierung der Barriereforschicht besonders geeignete Materialien sind Stärke gefülltes Polycaprolacton (WO98/20073), aliphatische Polyesteramide (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), aliphatische und aromatische Polyesterurethane (DE 19822979), Polyhydroxyalkanoate, insbesondere Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvaleriate), Casein (DE 4 309 528), Polylactide und Copolylactide (EP 0 980 894 A1). Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Ggf. können die vorstehend genannten Materialien mit weiteren üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glycerylmonostearat, halbsynthetischen Triglyceridderivaten, halbsynthetischen Glyceriden, hydriertem Rizinusöl, Glycerylpalmitostearat, Glycerylbehenat, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Natriumstearat, Talkum, Natriumbenzoat, Borsäure und kolloidalem Silica, Fettsäuren, substituierten Triglyceriden, Glyceriden, Polyoxyalkylenglykolen und deren Derivate abgemischt werden.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform eine Trennschicht (D) aufweist, kann diese, ebenso wie die nicht umhüllte Untereinheit (B) vorzugsweise aus den vorstehend, für die Barriereforschicht beschriebenen Materialien bestehen. Der Fachmann versteht, daß auch über die Dicke der Trennschicht die Freisetzung des Wirkstoffes bzw. der Komponente (c) und/oder (d) aus der jeweiligen Untereinheit gesteuert werden kann.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann einen oder mehrere Wirkstoffe zumindest teilweise in retardierter Form aufweisen, wobei die Retardierung mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien und Verfahren erzielt werden kann, beispielsweise durch Einbetten des Wirkstoffes in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer retardierender Überzüge. Die Wirkstoffabgabe muß aber so gesteuert sein, daß die vorstehend genannten Bedingungen jeweils erfüllt sind, z.B. das bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe praktisch komplett freigesetzt wird, bevor die Komponente (c) und/oder (d) eine beeinträchtigende Wirkung entfalten kann.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen ist, kann sie bevorzugt auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich in Abhängigkeit vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung auflöst.

Durch diesen Überzug kann erreicht werden, daß die erfindungsgemäße Darreichungsform den Magentrakt unaufgelöst passiert und der Wirkstoff erst im Darmtrakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

Entsprechende Materialien und Verfahren zur Retardierung von Wirkstoffen sowie zum Aufbringen magensaftresistenter Überzüge sind dem Fachmann beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers bekannt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen haben den Vorteil, daß sie durch eine beliebige Kombination von zwei oder mehr der Komponenten (a)-(d) gegen jegliche Art von Mißbrauch, vorzugsweise gegen oralen, nasalen und parenteralen Mißbrauch, geschützt sind, ohne daß bei bestimmungsgemäßer Applikation eine Beeinträchtigung des zu therapierenden Patienten oder eine Verminderung der Wirksamkeit des jeweiligen Wirkstoffes zu befürchten ist. Sie lassen sich einfach und vergleichsweise kostengünstig produzieren.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:**Beispiel 1**

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	70 mg
Xanthan, NF	10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	113 mg
Cayennepfeffer	10 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 1000 Tabletten in folgender Weise hergestellt:
 Alle Bestandteile wurden eingewogen und auf einer Siebmaschine Quadro Comil U10 unter Verwendung einer Siebgröße von 0,813 mm gesiebt, in einem Containermischer (Bohle LM 40) 15 min ± 15 s bei einer Drehzahl von 20 ± 1 U/min gemischt und auf einer Korsch EK0 Exzenterpresse zu drageegewölbten Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm, einem Wölbungsradius von 8 mm und einem mittleren Tablettengewicht von 310 mg gepreßt.

Eine der Tabletten wird gemörser und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildet sich eine viskose, trübe Suspension. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wird diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm aufgezogen, wobei das Aufziehen aufgrund der Viskosität erschwert ist. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wird in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert werden, die sich nicht mit dem Wasser mischen. Unter Rühren werden die Fäden geteilt, aber nicht gelöst; nach einigen Minuten sind immer noch die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

Eine gemörserte Tablette wurde zu einer 10 cm langen Linie ausgezogen und durch ein Röhrchen in die Nase eingesaugt. Bereits nach dem ersten cm wurde die Nase derart gereizt, daß das dringende Bedürfnis des Entfernen des Pulvers durch Niesen erzeugt wurde, eine weitere nasale Zufuhr des restlichen Pulvers ist nicht mehr möglich. Nach dem Abniesen klang die Nasenreizung ab, und nach ca. 10 min war der Reiz weitgehend verschwunden. Wiederholungsbedürfnis kommt nicht auf.

Beispiel 2

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	40 mg
Xanthan, NF	40 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	113 mg
Cayennepfeffer	10 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

Eine der Tabletten wurden gemörser und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension, deren Viskosität höher als in Beispiel 1 war; auch wurden mehr Luftblasen eingeschlossen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wird diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm aufgezogen, wobei das Aufziehen aufgrund der Viskosität sehr erschwert ist. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wird in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert werden, die sich nicht mit dem Wasser mischen. Unter Rühren werden die Fäden geteilt, aber nicht gelöst; nach einigen Minuten sind immer noch die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen

Auge erkennbar. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

Eine gemörserte Tablette wurde zu einer 10 cm langen Linie ausgezogen und durch ein Röhrchen in die Nase eingesaugt. Bereits nach dem ersten cm wurde die Nase derart gereizt, daß das dringende Bedürfnis des Entfernen des Pulvers durch Niesen erzeugt wurde, eine weitere nasale Zufuhr des restlichen Pulvers ist nicht mehr möglich. Nach dem Abniesen klang die Nasenreizung ab, und nach ca. 10 min war der Reiz weitgehend verschwunden. Wiederholungsbedürfnis kommt nicht auf.

Beispiel 3

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Xanthan, NF	80 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	113 mg
Cayennepfeffer	10 mg
Hochdisperzes Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

Eine der Tabletten wurde gemörser und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension, deren Viskosität höher als in Beispiel 1 und war; auch wurden noch mehr Luftblasen eingeschlossen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wird diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm aufgezogen, wobei das Aufziehen aufgrund der Viskosität sehr erschwert ist. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wird in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert werden, die sich nicht mit dem Wasser mischen. Unter Rühren werden die Fäden geteilt, aber nicht gelöst; nach einigen Minuten sind immer noch die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen

Auge erkennbar. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

Eine gemörserte Tablette wurde zu einer 10 cm langen Linie ausgezogen und durch ein Röhrchen in die Nase eingesaugt. Bereits nach dem ersten cm wurde die Nase derart gereizt, daß das dringende Bedürfnis des Entfernen des Pulvers durch Niesen erzeugt wurde, eine weitere nasale Zufuhr des restlichen Pulvers ist nicht mehr möglich. Nach dem Abniesen klang die Nasenreizung ab, und nach ca. 10 min war der Reiz weitgehend verschwunden. Wiederholungsbedürfnis kommt nicht auf.

Beispiele 4-7

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

Beispiel	4	5	6	7
(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg
Carboxymethylcellulose (Tylose C300)	10 mg			
Carboxymethylcellulose (Tylose C600)		10 mg		
Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)			10 mg	
Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)				10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	113 mg	113 mg	113 mg	113 mg
Cayennepfeffer	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg
Gesamtmenge	320 mg	320 mg	320 mg	320 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

Die Tabletten wurden gemörser und mit 10ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension; auch wurden Luftblasen eingeschlossen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wird diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm aufgezogen, wobei das Aufziehen aufgrund der Viskosität sehr erschwert ist. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wird in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert werden, die sich nicht mit dem Wasser mischen. Unter Rühren werden die Fäden geteilt, aber nicht gelöst; nach einigen Minuten sind immer noch die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

Eine gemörserete Tablette wurden jeweils zu einer 10 cm langen Linie ausgezogen und durch ein Röhrchen in die Nase eingesaugt. Bereits nach dem ersten cm wurde die Nase derart gereizt, daß das dringende Bedürfnis des Entfernen des Pulvers durch Niesen erzeugt wurde, eine weitere nasale Zufuhr des restlichen Pulvers ist nicht mehr möglich. Nach dem Abniesen klang die Nasenreizung ab, und nach ca. 10 min war der Reiz weitgehend verschwunden. Wiederholungsbedürfnis kommt nicht auf.

Beispiele 8-13

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

Beispiel	8	9	10	11	12	13
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
Hydroxypropylmethylcellu- lose (Metolose 90 SH 15.000 von Fa. Fa., Shinetsu), 15.000 mPa's	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
Xanthan, NF	10 mg	30 mg				
Carboxymethylcellulose (Tylose C300)			10 mg			
Carboxymethylcellulose (Tylose C600)				10 mg		
Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)					10 mg	
Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)						10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	112,9 mg	112,9 mg	112,9 mg	112,95 mg	112,95 mg	112,95 mg
Capsaicin, mikronisiert	0,1 mg	0,1 mg	0,1 mg	0,05 mg	0,05 mg	0,05 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

Eine Tablette wurde gemörser und mit 10ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension; auch wurden Luftblasen eingeschlossen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wird diese in eine Spritze mit einer

Nadel mit 0,9 mm aufgezogen, wobei das Aufziehen aufgrund der Viskosität sehr erschwert ist. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wird in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert werden, die sich nicht mit dem Wasser mischen. Unter Rühren werden die Fäden geteilt, aber nicht gelöst; nach einigen Minuten sind immer noch die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

Eine gemörserte Tablette wurden jeweils zu einer 10 cm langen Linie ausgezogen und durch ein Röhrchen in die Nase eingesaugt. Bereits nach dem ersten cm wurde die Nase derart gereizt, daß das dringende Bedürfnis des Entfernen des Pulvers durch Niesen erzeugt wurde, eine weitere nasale Zufuhr des restlichen Pulvers ist nicht mehr möglich. Nach dem Abniesen klang die Nasenreizung ab, und nach ca. 10 min war der Reiz weitgehend verschwunden. Wiederholungsbedürfnis kommt nicht auf.

Beispiele 14-18

Kapseln mit folgender Zusammensetzung der einfachen Pulvermischung pro Kapsel
(Kapselgröße 4)

Beispiel	14	15	16	17	18
Morphinsulfat Pentahydrat	20 mg				
Xanthan, NF	10 mg				
Carboxymethylcellulose (Tylose C300)		10 mg			
Carboxymethylcellulose (Tylose C600)			10 mg		
Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)				10 mg	
Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)					10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	63 mg				
Cayennepfeffer	5 mg				
Hochdisperses Siliciumdioxid	1 mg				
Magnesiumstearat	1 mg				

Das Pulver aus den Kapseln wurde gemörser und mit 10ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension; auch wurden Luftblasen eingeschlossen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wird diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm aufgezogen, wobei das Aufziehen aufgrund der Viskosität sehr erschwert ist. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wird in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert werden, die sich nicht mit dem Wasser mischen. Unter Rühren werden die Fäden geteilt, aber nicht gelöst; nach einigen Minuten sind immer noch die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

Das gemörserte Pulver wurden jeweils zu einer 10 cm langen Linie ausgezogen und durch ein Röhrchen in die Nase eingesaugt. Bereits nach dem ersten cm wurde die Nase derart gereizt, daß das dringende Bedürfnis des Entfernen des Pulvers durch Niesen erzeugt wurde, eine weitere nasale Zufuhr des restlichen Pulvers ist nicht mehr möglich. Nach dem Abniesen klang die Nasenreizung ab, und nach ca. 10 min war der Reiz weitgehend verschwunden. Wiederholungsbedürfnis kommt nicht auf.

Die folgenden Mengenangaben beziehen sich jeweils auf die Zusammensetzung einer Darreichungsform. Eine Charge eines Herstellgangs besteht aus 1000 solcher Darreichungsformen.

Beispiel 19

Manteltabletten

Kern

Emetin	50 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	50 mg

Emetin und fein gepulvertes Hydriertes Rizinusöl werden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

Mantel

Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Methylhydroxypropylcellulose 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	155 mg
Lactose Monohydrat	165 mg
Cayennepfeffer	10 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	5 mg

Alle Mantelbestandteile werden gemischt, in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten werden ca. 250 mg der Mischung in die Tablettenmatrize

gefüllt, der 6,5 mm Kern zentriert eingelegt, die restlichen 250 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 20

Manteltabletten

Kern

Emetin	50 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	50 mg

Emetin und fein gepulvertes Hydriertes Rizinusöl werden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

Mantel

Oxycodon-Hydrochlorid	30 mg
Sprühgetrocknete Lactose	290 mg
Eudragit RSPM	70 mg
Stearylkohol	115 mg
Cayennepfeffer	10 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Talkum	10 mg

Oxycodon-Hydrochlorid, sprühgetrocknete Lactose und Eudragit RSPM werden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wird die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granulierte Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wird in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und durch ein 2,5 mm Sieb gesiebt. Anschließend wird das Granulat erneut wie vor beschrieben getrocknet und durch ein 1,5 mm Sieb gegesiebt. Der Stearylakohol wird bei 60-70°C geschmolzen und in einem Mischer zu dem Granulat gegeben. Nach dem Abkühlen wird die Masse zusammen mit Cayennepfeffer, Magnesiumstearat und Talkum durch ein 1,5 mm Sieb gesiebt. Vom so erhaltenen Granulat wird in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten ca. 265 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der 6,5

mm Kern zentriert eingelegt, die restlichen 265 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 21

Manteltabletten

Kern

Natrexonhydrochlorid	50 mg
Sprühgetrocknete Lactose	46 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	2 mg

Alle Bestandteile werden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

Überzug auf Kern

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg

Die Überzugsbestandteile werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) gelöst und auf die Kerne gesprüht.

Mantel

Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Methylhydroxypropylcellulose 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	165 mg
Lactose Monohydrat	155 mg
Cayennepfeffer	10 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	5 mg

Alle Mantelbestandteile werden gemischt, in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten wurden ca. 250 mg der Mischung in die Tablettenmatrix gefüllt, der mit Celluloseacetat überzogene Kern zentriert eingelegt, die restlichen 250 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 22

Multipartikuläre Form

Emetika Pellets

Emetin	50 mg
Lactose	15 mg
Mikrokristalline Cellulose PH101	30 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (LH31, Shin-Etsu)	5 mg

Alle Bestandteile werden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wird die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granulierte Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wird in einem Nica-Extruder durch eine Matrize mit Extrusionsöffnungen von 1 mm extrudiert, 5 min auf einem Spheronizer gerundet, in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

Überzug auf Emetika Pellets

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg
Titandioxid	0,5 mg

Mengenangaben pro 100 mg Emetikapellets

Celluloseacetat und Macrogol werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) 3,8% ige Lösung gelöst, Titandioxid wird in der Mischung dispergiert und die Kerne in einer Wirbelschichtanlage mit der Suspension besprührt bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

Analgetica Pellets

Nonpareils 0,5 mm (Saccharose-Maisstärke Starter Pellets, Fa. Werner)	50 mg
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Povidon K 30	30 mg
Capsaicin	0,1 mg
Talkum	9,9 mg

Morphinsulfat und Povidon werden in Gereinigtem Wasser gelöst und Talkum wird in der Lösung dispergiert. Capsaicin wird als 10%ige Lösung in Ethanol gelöst und die Lösung wird der Suspension zugegeben. Die Suspension wird in bei 60°C auf die Nonpareils aufgesprührt und getrocknet. Die Pellets werden mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

Überzug auf Analgetica Pellets

Ethylcellulose Dispersion (Aquacoat ECD 30, FMC Corporation)	10,0 mg
Glycerolmonostearat	2,0 mg
Talkum	2,0 mg
Titandioxid	1,0 mg

Mengenangaben pro 150 mg Analgetica Pellets, Ethylcellulosegewichtsangabe als Trockenmasse aus der 30%igen Dispersion des Handelsprodukts.

Ethylcellulose Dispersion wird 1:0,5 mit Gereinigtem Wasser gemischt und das Glycerolmonostearat wird unter mindestens zwei stündigem Rühren eingearbeitet. Talkum und Titandioxid werden in 0,5 Teilen Wasser (Berechnungsbasis aus der 1:0,5 Mischung der Ethylcellulose Dispersion) dispergiert und mit der Ethylcellulosedispersion gemischt. Die Analgetica Pellets werden in einer Wirbelschichtanlage mit der Dispersion besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

Kapseln

Pro Kapsel werden jeweils 110 mg überzogene Emetika Pellets und 165 mg überzogene Analgetica Pellets gemischt und in Hartgelatinekapseln der Größe 1 abgefüllt.

Beispiel 23**Multipartikuläre Form****Antagonisten Pellets**

Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	20 mg
Lactose	7 mg
Mikrokristalline Cellulose PH101	20 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (LH31, Shin-Etsu)	3 mg

Alle Bestandteile werden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wird die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granulierte Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wird in einem Nica-Extruder durch eine Matrize mit Extrusionsöffnungen von 1 mm extrudiert, 5 min auf einem Spheronizer gerundet, in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

Überzug auf Antagonisten Pellets

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg
Titandioxid	0,5 mg

Mengenangaben pro 100 mg Emetikapellets

Celluloseacetat und Macrogol werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) 3,8% ige Lösung gelöst, Titandioxid wird in der Mischung dispergiert und die Kerne in einer Wirbelschichtanlage mit der Suspension besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

Analgetica Pellets

Nonpareils 0,5 mm (Saccharose-Maisstärke Starter Pellets, Fa. Werner)	50 mg
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Povidon K 30	30 mg

Cayennepfeffer	5 mg
Talkum	10 mg

Morphinsulfat und Povidon werden in Gereinigtem Wasser gelöst und Cayennepfeffer und Talkum werden in der Lösung dispergiert. Die Suspension wird in bei 60°C auf die Nonpareils aufgesprüh und getrocknet. Die Pellets werden mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

Überzug auf Analgetica Pellets

Ethylcellulose Dispersion (Aquacoat ECD 30, FMC Corporation)	10,0 mg
Glycerolmonostearat	2,0 mg
Talkum	2,0 mg
Titandioxid	1,0 mg

Mengenangaben pro 150 mg Analgetica Pellets, Ethylcellulosegewichtsangabe als Trockenmasse aus der 30%igen Dispersion des Handelsprodukts.

Ethylcellulose Dispersion wird 1:0,5 mit Gereinigtem Wasser gemischt und das Glycerolmonostearat wird unter mindestens zwei stündigem Rühren eingearbeitet. Talkum und Titandioxid werden in 0,5 Teilen Wasser (Berechnungsbasis aus der 1:0,5 Mischung der Ethylcellulose Dispersion) dispergiert und mit der Ethylcellulosedispersion gemischt. Die Analgetica Pellets werden in einer Wirbelschichtanlage mit der Dispersion besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

Kapseln

Pro Kapsel werden jeweils 55 mg überzogene Antagonisten Pellets und 170 mg überzogene Analgetica Pellets gemischt und in Hartgelatinekapseln der Größe 2 abgefüllt.

Beispiel 24**Manteltabletten****Kern**

Emetinhydrochlorid-Pentahydrat	60 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	40 mg

Emetinhydrochlorid-Pentahydrat und fein gepulvertes Hydriertes Rizinusöl werden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

Überzug auf Kern

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg

Die Überzugsbestandteile werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) als 3,8% ige Lösung gelöst und auf die Kerne gesprüht.

Mantel

Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Methylhydroxypropylcellulose 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	165 mg
Lactose Monohydrat	164,9 mg
Capsaicin, mikronisiert	0,1 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	5 mg

Alle Mantelbestandteile werden gemischt, in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten werden ca. 250 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der mit Celluloseacetat überzogene 6,5 mm Kern zentriert eingelegt, die

restlichen 250 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 25

Orales osmotisches therapeutisches System (OROS)

Wirkstoffschicht

Morphinsulfat Pentahydrat	125 mg
Macrogol 200 000	280 mg
Povidon (MG _N 40 000)	26 mg
Cayennepfeffer	15 mg
Magnesiumstearat	4 mg

Morphinsulfat und Macrogol werden in einem Planetenmischer trocken gemischt und anschließend unter langsamer Zugabe einer Lösung des Povidon in 115 mg Ethanol zu einer feuchten Masse angeteigt, die dann durch ein 0,8 mm Sieb getrieben werden. Nach 24 Stunden Trocknen bei Raumtemperatur in einem Abzug werden die Partikel zusammen mit dem Magnesiumstearat und Cayennepfeffer durch ein 1,0 mm Sieb getrieben und in einem Containermischer gemischt.

Push-Schicht

Methylhydroxypropylcellulose 6 mPas	13 mg
Natriumchlorid	80 mg
Macrogol 7 000 000	166 mg
Magnesiumstearat	1 mg

Natriumchlorid, Macrogol und die Hälfte der Methylhydroxypropylcellulose werden in einem Wirbelschichtgranulator 3 Minuten trocken gemischt und anschließend durch Aufsprühen einer Lösung der zweiten Hälfte der Methylhydroxypropylcellulose in 75 mg unter Zufuhr von Warmluft granuliert und getrocknet. Das Granulat wird anschließend zusammen mit dem Magnesiumstearat durch ein 2,5 mm Sieb in einer Comil getrieben.

Emetikaschicht

Emetin	50 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	50 mg

Emetin und Hydriertes Rizinusöl werden in einer Tablettenpresse mit einem 10 mm Vorpreßstempel zu Preßlingen von ca. 250 mg vorgepreßt. Anschließend werden die Vorpreßlinge mittels eines Brechers und eines Siebes von 1,0 mm zerkleinert.

Herstellung der 3-Schichttabletten

Pro Tablette werden 100 mg des Granulates der Emetikaschicht, 260 mg der Push-Schicht und 450 mg der Wirkstoffschicht werden nacheinander in die Matrize einer geeigneten Tablettenpresse gefüllt und zu einer 3-Schichttablette verpreßt.

Überzug auf Kern

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	38 mg
Macrogol 3350	2 mg

Die Überzugsbestandteile werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) als 3,8% ige Lösung gelöst und auf die Kerne gesprührt. Durch den Überzug werden zwei Löcher von 0,75 mm gebohrt um die Wirkstoffschicht mit der äußereren Umgebung des Systems zu verbinden.

Beispiel 26**Orales osmotisches therapeutisches System**

Es wird wie bei Beispiel 25 vorgegangen mit dem Unterschied, daß die Emetikaschicht folgende Zusammensetzung aufweist:

Emetinhydrochlorid-Pentahydrat	60 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	40 mg

Emetinhydrochlorid-Pentahydrat und Hydriertes Rizinusöl werden in einer Tablettenpresse mit einem 10 mm Vorpreßstempel zu Preßlingen von ca. 250 mg vorgepreßt. Anschließend werden die Vorpreßlinge mittels eines Brechers und eines Siebes von 1,0 mm zerkleinert.

Alle übrigen Herstellsschritte erfolgen wie in Beispiel 25 dargestellt.

Beispiel 27

Manteltabletten

Kern

Natrexonhydrochlorid	50 mg
Sprühgetrocknete Lactose	46 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	2 mg

Alle Bestandteile werden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

Überzug auf Kern

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg

Die Überzugsbestandteile werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) gelöst und auf die Kerne gesprührt.

Mantel

Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Methylhydroxypropylcellulose 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Xanthan, NF	40 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	165 mg
Lactose Monohydrat	155 mg

Cayennepfeffer	10 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	5 mg

Alle Mantelbestandteile werden gemischt, in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten wurden ca. 270 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der mit Celluloseacetat überzogene Kern zentriert eingelegt, die restlichen 270 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 28

Multipartikuläre Form

Emetika Pellets

Emetin	50 mg
Lactose	15 mg
Mikrokristalline Cellulose PH101	30 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (LH31, Shin-Etsu)	5 mg

Alle Bestandteile werden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wird die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granulierte Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wird in einem Nica-Extruder durch eine Matrize mit Extrusionsöffnungen von 1 mm extrudiert, 5 min auf einem Spheronizer gerundet, in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

Überzug auf Emetika Pellets

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg
Titandioxid	0,5 mg

Mengenangaben pro 100 mg Emetikapellels

Celluloseacetat und Macrogol werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) 3,8% ige Lösung gelöst, Titandioxid wird in der Mischung dispergiert und die Kerne in einer Wirbelschichtanlage mit der Suspension besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

Analgetica Pellets

Nonpareils 0,5 mm (Saccharose-Maisstärke Starter Pellets, Fa. Werner)	50 mg
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Povidon K 30	30 mg
Capsaicin	0,1 mg
Talkum	9,9 mg
Xanthan	30 mg

Morphinsulfat und Povidon werden in Gereinigtem Wasser gelöst und die Hälfte des Talkums wird in der Lösung dispergiert. Capsaicin wird als 10%ige Lösung in Ethanol gelöst und die Lösung wird der Suspension zugegeben. Die Suspension wird in bei 55°C in einem Rotogranulator (Fa. Glatt) auf die rotierenden Nonpareils aufgesprührt, das Xanthan wird als Pulver im Gemisch mit der zweiten Hälfte des Talkums in die Masse der befeuchteten, rotierenden Pellets kontinuierlich zugeführt. Nach Abschluß der Trocknung werden die Pellets mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

Überzug auf Analgetica Pellets

Ethylcellulose Dispersion (Aquacoat ECD 30, FMC Corporation)	12,0 mg
Glycerolmonostearat	2,4 mg
Talkum	2,4 mg
Titandioxid	1,2 mg

Mengenangaben pro 180 mg Analgetica Pellets, Ethylcellulosegewichtsangabe als Trockenmasse aus der 30%igen Dispersion des Handelsprodukts.

Ethylcellulose Dispersion wird 1:0,5 mit Gereinigtem Wasser gemischt und das Glycerolmonostearat wird unter mindestens zwei stündigem Rühren eingearbeitet. Talkum und Titandioxid werden in 0,5 Teilen Wasser (Berechnungsbasis aus der

1:0,5 Mischung der Ethylcellulose Dispersion) dispergiert und mit der Ethylcellulosedispersion gemischt. Die Analgetica Pellets werden in einer Wirbelschichtanlage mit der Dispersion besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

Kapseln

Pro Kapsel werden jeweils 110 mg überzogene Emetika Pellets und 198 mg überzogene Analgetica Pellets gemischt und in Hartgelatinekapseln der Größe 1 abgefüllt.

Beispiel 29

Multipartikuläre Form

Emetika Pellets

Emetin	50 mg
Lactose	15 mg
Mikrokristalline Cellulose PH101	30 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (LH31, Shin-Etsu)	5 mg

Alle Bestandteile werden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wird die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granulierte Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wird in einem Nica-Extruder durch eine Matrize mit Extrusionsöffnungen von 1 mm extrudiert, 5 min auf einem Spheronizer gerundet, in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

Überzug auf Emetika Pellets

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg
Titandioxid	0,5 mg

Mengenangaben pro 100 mg Emetikapellels

Celluloseacetat und Macrogol werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) 3,8% ige Lösung gelöst, Titandioxid wird in der Mischung dispergiert und die Kerne in einer Wirbelschichtanlage mit der Suspension besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

Antagonisten Pellets

Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	20 mg
Lactose	7 mg
Mikrokristalline Cellulose PH101	20 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (LH31, Shin-Etsu)	3 mg

Alle Bestandteile werden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wird die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granulierte Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wird in einem Nica-Extruder durch eine Matrize mit Extrusionsöffnungen von 1 mm extrudiert, 5 min auf einem Spheronizer gerundet, in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

Überzug auf Antagonisten Pellets

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	4,75 mg
Macrogol 3350	0,25 mg
Titandioxid	0,25 mg

Mengenangaben pro 50 mg Emetikapellets

Celluloseacetat und Macrogol werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) 3,8% ige Lösung gelöst, Titandioxid wird in der Mischung dispergiert und die Kerne in einer Wirbelschichtanlage mit der Suspension besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

Analgetica Pellets

Nonpareils 0,5 mm (Saccharose-Maisstärke Starter Pellets, Fa. Werner)	50 mg
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Povidon K 30	30 mg
Capsaicin	0,1 mg
Talkum	9,9 mg
Xanthan	30 mg

Morphinsulfat und Povidon werden in Gereinigtem Wasser gelöst und die Hälfte des Talkums wird in der Lösung dispergiert. Capsaicin wird als 10%ige Lösung in Ethanol gelöst und die Lösung wird der Suspension zugegeben. Die Suspension wird in bei 55°C in einem Rotogranulator (Fa. Glatt) auf die rotierenden Nonpareils aufgesprührt, das Xanthan wird als Pulver im Gemisch mit der zweiten Hälfte des Talkums in die Masse der befeuchteten, rotierenden Pellets kontinuierlich zugeführt. Nach Abschluß der Trocknung werden die Pellets mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

Überzug auf Analgetica Pellets

Ethylcellulose Dispersion (Aquacoat ECD 30, FMC Corporation)	12,0 mg
Glycerolmonostearat	2,4 mg
Talkum	2,4 mg
Titandioxid	1,2 mg

Mengenangaben pro 180 mg Analgetica Pellets, Ethylcellulosegewichtsangabe als Trockenmasse aus der 30%igen Dispersion des Handelsprodukts.

Ethylcellulose Dispersion wird 1:0,5 mit Gereinigtem Wasser gemischt und das Glycerolmonostearat wird unter mindestens zwei stündigem Rühren eingearbeitet. Talkum und Titandioxid werden in 0,5 Teilen Wasser (Berechnungsbasis aus der 1:0,5 Mischung der Ethylcellulose Dispersion) dispergiert und mit der Ethylcellulosedispersion gemischt. Die Analgetica Pellets werden in einer Wirbelschichtanlage mit der Dispersion besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

Kapseln

Pro Kapsel werden jeweils 110 mg überzogene Emetika Pellets, 55 mg Antagonisten Pellets und 198 mg überzogene Analgetica Pellets mit Gelbildner gemischt und in Hartgelatinekapseln der Größe 0 abgefüllt.

Patentansprüche:

1. Gegen Mißbrauch gesicherte Darreichungsform, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential zwei oder mehr der nachfolgenden Komponenten a)-d) aufweist:
 - (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
 - (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
 - (c) wenigstens einen Antagonisten für Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential
 - (d) wenigstens ein Emetikum.
2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie drei der Komponenten (a)-(d) aufweist, vorzugsweise (a), (b) und (c) oder (a), (b) und (d).
3. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie sämtliche Komponenten (a)-(d) aufweist.
4. Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2 enthaltend zwei oder drei der Komponenten (a), (b) und (d), dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.

5. Darreichungsform gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (\pm)- α -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5*a*-epoxy-7*a*[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endo-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbamat (Camazepam), (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-N-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4—benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Clor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11*b*-(2chlorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3*B*-benzoyloxy-2*B*(1*aH*,5*aH*)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5*a*-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6*a*-ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiatepin-2(3*H*)-on (Diazepam), 4,5*a*-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6*a*-morphinanol (Dihydrocodein), 4,5*□*-Epoxy-17-methyl-3,6*a*-morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat,

Dipipanon, (6a*R*,10a*R*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6*H*-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4 benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5*□*-Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6*□*-ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5*α*-Epoxy-7*α*-(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorophenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorophenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Halazepam), 10-Brom-11*b*-(2-fluorophenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5*α*-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5*α*-Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12*b*-dihydro-2,8-dimethyl-12*b*-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorophenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethylen)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-a][1,4] benzodiazepin-1(4*H*)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin (Medazepam), *N*-(3-Chlorpropyl)- α -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin,

Methylmorphin, N, α -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (Morphin), Myrophin, (\pm)-trans-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo [b, d]pyran-9(6 α H)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Oxazepam), (cis-trans)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-d][1,4] benzodiazepin-6-(5H)-on (Oxazolam), 4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylimorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α,α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Pinazepam), α -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid,

Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(*N*-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), *N*-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorophenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1*R*^{*,}2*R*^{*)}-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(*p*-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol, jeweils ggf. in Form entsprechender stereoisomerer Verbindungen sowie entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.

6. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 enthaltend die Komponente (c), dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.
7. Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt worden ist aus der Gruppe bestehend aus bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), Allylprodin, Alphaprodin, 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (\pm)- α -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), Anileridin, Apocodein, Benzylmorphin, Bezipramid, 17-Cyclopropylmethyl-4,5*α*-epoxy-7*α*[(*S*)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), Butorphanol, (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), Clonitazen, (-)-Methyl-[3*β*-benzoyloxy-2*β*(1*α*H,5*α*H)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5*α*-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6*α*-ol (Codein), Cyclorphan, Cyprenorphin, Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-

phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 α -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 \square -Epoxy-17-methyl-3,6a-morphinandiol (Dihydromorphan), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6a*R*,10a*R*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6*H*-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, 4,5 \square -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 \square -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 α -Epoxy-7 α -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), Heroin, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (Mazindol), *N*-(3-Chlorpropyl)- α -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, *N*, α -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (Morphin), Myrophin, (\pm)-*trans*-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo [*b*,*d*]pyran-9(6 α *H*)-on (Nabilon), Nalbuphen, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-

oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), α,α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), α -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(N-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), N-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, (1R*,2R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1R, 2R, 4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, jeweils ggf. in Form entsprechender stereoisomerer Verbindungen sowie entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.

8. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein oder mehrere Stimulantien enthält, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amphetamin, Norpseudoephedrin, Methylphenidat und jeweils ggf. deren entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Basen, Salzen und Solvaten.
9. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der reizende Stoff der Komponente (a) ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursacht.
10. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der reizende Stoff der Komponente (a) auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen wenigstens einer Scharfstoffdroge basiert.

11. Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Scharfstoffdroge ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Allii sativi Bulbus, Asari Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer), Curcumae longae Rhizoma, Curcumae xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicae Semen, Piperis nigri Fructus (Pfeffer), Sinapis albae (Erucae) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma und Zingiberis Rhizoma, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer) und Piperis nigri Fructus (Pfeffer).
12. Darreichungsform gemäß Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Inhaltsstoff eine o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindung, eine Säureamid-Verbindung, ein Senföl oder eine Sulfidverbindung ist oder sich von einer solchen Verbindung ableitet.
13. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Inhaltsstoff ausgewählt worden ist aus der Gruppe bestehend aus Myristicin, Elemicin, Isoeugenol, α -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenföl, Methylmercaptosenföl oder Methylsulfonylsenföl, und von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindungen.
14. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (b) ein oder mehrere viskositätserhöhende Mittel aufweist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel[®] RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose[®], CMC-Na C300P[®], Frimulsion BLC-5[®], Tylose C300 P[®]), Polyacrylsäure (Carbopol[®] 980 NF, Carbopol[®] 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum[®] LA-200, Cesagum[®] LID/150, Cesagum[®] LN-1), Citrus-Pectin (Cesapectin[®] HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C*Gel 04201[®]), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)[®]), Guarkernmehl (Frimulsion BM[®], Polygum 26/1-75[®]), Iota-Carrageen

(Frimulsion D021[®]), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F[®], Kelcogel LT100[®]), Galaktomannan (Meyprogat 150[®]), Tarakermehl (Polygum 43/1[®]), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB[®]), Apfelpektin, Pektin aus Zitronenschale, Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200[®]), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96) und Xanthan-Gummi (Xantural 180[®]).

15. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Viskositätserhöhenden Mittel in einer Menge von $\geq 5 \text{ mg}$ pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit aufweist.
16. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 7 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß als Antagonist der Komponente (c) ein Opiat- oder Opioid-Antagonist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin, Naluphin und jeweils entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Basen, Salze und Solvate, zum Einsatz kommt.
17. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 4 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Antagonist der Komponente (c) für ein Stimulanz ein Neuroleptikum, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprotheaxin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol und Bromperidol zum Einsatz kommt.
18. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Emetikum der Komponente (d) auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf dem Inhaltsstoff Emetin basiert, und/oder Apomorphin ist.

19. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe von der Komponente (c) und/oder (d) räumlich getrennt ist, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe bevorzugt in wenigstens einer Untereinheit (A) und die Komponenten (c) und/oder (d) in wenigstens einer Untereinheit (B) vorliegen und die Komponenten (c) und/oder (d) aus der Untereinheit (B) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper nicht ihre Wirkung entfalten.
20. Darreichungsform gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dadurch gekennzeichnet, daß beide der Untereinheiten (A) und (B) in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. zu Tabletten verpreßt, in Kapseln abgefüllt oder in einer Flüssigkeit oder einem Gel suspendiert, vorliegen, wobei sowohl für die Untereinheit (A) als auch (B) dieselbe Form, d.h. Gestaltung gewählt wird.
21. Darreichungsform gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die jeweiligen weitgehend identisch gestalteten multipartikulären Formen der Untereinheit (A) bzw (B) auch visuell nicht unterscheidbar sind.
22. Darreichungsform gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheiten (A) und (B) jeweils schichtförmig zueinander angeordnet sind.
23. Darreichungsform gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die schichtförmigen Untereinheiten (A) und (B) vertikal oder horizontal zueinander angeordnet sind.
24. Darreichungsform gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheit (B) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (A) vollständig umhüllt wird.
25. Darreichungsform gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheit (A) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (B) umhüllt wird,

wobei diese Umhüllung wenigstens einen Kanal aufweist, der von dem Kern an die Oberfläche der Darreichungsform führt.

26. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen den Schichten der Untereinheiten (A) und (B) wenigstens eine, ggf. quellbare Trennschicht (C) angeordnet ist.
27. Darreichungsform gemäß Anspruch 22 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Tablette vorliegt.
28. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 22, 23, 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, die freie Oberfläche der Untereinheit (B) vollständig und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Untereinheit (A) und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Trennschicht (C) mit wenigstens einer die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) verhindernden Barrièreschicht (D) überzogen ist.
29. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 22, 23, 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie zwischen den Untereinheiten (A) und (B) eine Push-Schicht (P) aufweist und sämtliche freie Oberflächen des Schichtaufbaus aus den Untereinheiten (A) und (B), der Push-Schicht (P) und und ggf. der Trennschicht (C) mit einem semipermeablen Überzug (E) ausgerüstet sind, der für das Freisetzungsmedium durchlässig, für den Wirkstoff und für die Komponente (c) und/oder (d) im wesentlichen undurchlässig ist, und wobei dieser Überzug (E) im Bereich der Untereinheit (A) wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung des Wirkstoffes aufweist.
30. Darreichungsform gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheit (A) die Form einer Tablette hat, deren Steg und ggf. eine der beiden Grundflächen mit wenigstens einer das Emetikum enthaltenden Barrièreschicht (D) bedeckt ist.

31. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen Wirkstoff zumindest teilweise in retardierter Form aufweist.
32. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 31 zur oralen Verabreichung.
33. Darreichungform gemäß Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweist.
34. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 19 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß sie in wenigstens einer Untereinheit A und/oder wenigstens einer Untereinheit B die Komponente (a) und/oder (b) enthalten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/11784

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/485 A61K31/4725 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 201 233 A (EURO CELTIQUE SA) 2 May 2002 (2002-05-02) column 1, line 25 -column 2, line 30 column 2, line 50-53 column 3, line 17-26 ----- US 5 149 538 A (GRANGER COLIN D ET AL) 22 September 1992 (1992-09-22) column 2, line 26-64 column 5, line 39 -column 6, line 19 ----- WO 97 33566 A (ALZA CORP) 18 September 1997 (1997-09-18) page 2, line 23 -page 3, line 23 examples 1-9 ----- -----	1-34
X		1-8, 14-17, 19-34
X		1-8, 14-17, 19-34

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

3 March 2004

12/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5616 Patentkantoor 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 691 epo nl
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Vermeulen, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11784

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim no.
X	US 6 228 863 B1 (KAIKO ROBERT F ET AL) 8 May 2001 (2001-05-08) column 4, line 50 -column 6, line 9 _____	1-8, 14-17, 19-34
X	US 3 980 766 A (SHAW IRVING F ET AL) 14 September 1976 (1976-09-14) column 2, line 5-31 _____	1-8, 14, 15, 31-34
X	US 4 070 494 A (HOFFMEISTER FRIEDRICH ET AL) 24 January 1978 (1978-01-24) column 1, line 66 -column 2, line 24 _____	1-8, 14, 15, 31-34
X	US 6 309 668 B1 (BASTIN RICHARD JAMES ET AL) 30 October 2001 (2001-10-30) column 1, line 5 -column 2, line 7 _____	1-8, 14, 15, 31-34
X	US 4 175 119 A (PORTER GARRY L) 20 November 1979 (1979-11-20) column 1, line 40 -column 2, line 20 column 3, line 55-57 _____	1-8, 18, 31-34
P,X	WO 02 094254 A (ENDO PHARMACEUTICALS INC) 28 November 2002 (2002-11-28) page 3, line 15-25 claim 1 _____	1-15, 31-34
P,X	WO 03 018015 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ; NOVARTIS AG (CH); SONMA RUSSELL (US); JOSHI) 6 March 2003 (2003-03-06) page 2, paragraphs 3-5 _____	1-15, 31-34
P,X	EP 1 293 195 A (ROHM & HAAS) 19 March 2003 (2003-03-19) column 3, line 47 -column 4, line 23 column 10, line 5-13 _____	1-15, 31-34
P,X	WO 03 039561 A (ELAN CORP PLC ; ANDERSON KIRSTEN A (IE); DUVALL JEAN-MARIE (US); HO) 15 May 2003 (2003-05-15) page 1, line 26 -page 2, line 28 page 7, line 25 -page 9, line 12 _____	1-15, 31-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/11784

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claim: 1

The subject matter of claim 1 includes at least three possible combinations of components (a), (b), (c) and (d), which in each case yields two groups that are not so linked as to form a single general inventive concept (PCT Rule 13.1).

1.1. Claim: 1

(a) + (b) and (c) + (d)

1.2. Claim: 1

(a) + (c) and (b) + (d)

1.3. Claim: 1

(a) + (d) and (b) + (c)

The individual groups within any one of the combinations 1.1, 1.2 and 1.3 do not have a technical relationship involving the same or corresponding special technical features. The term "special technical features" refers to those features that define a contribution which the claimed invention, considered as a whole, makes over the prior art.

Please note that all the inventions specified under point 1, though not necessarily linked by a common inventive concept, could be searched in full without entailing added effort that would have justified an additional search fee.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11784

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 1201233		A	02-05-2002	EP 1201233 A1 JP 2002193835 A US 2002106329 A1		02-05-2002 10-07-2002 08-08-2002
US 5149538		A	22-09-1992	NONE		
WO 9733566		A	18-09-1997	AT 211906 T AU 2059297 A DE 69709646 D1 DE 69709646 T2 DK 914097 T3 EP 0914097 A2 ES 2168610 T3 HK 1019705 A1 PT 914097 T WO 9733566 A2 US 5866164 A		15-02-2002 01-10-1997 21-02-2002 14-08-2002 29-04-2002 12-05-1999 16-06-2002 25-10-2002 28-06-2002 18-09-1997 02-02-1999
US 6228863		B1	08-05-2001	US 2002004509 A1 AU 755790 B2 AU 2089999 A BR 9813826 A CA 2314896 A1 CN 1284879 T EP 1041988 A1 HU 0100310 A2 JP 2001526229 T NO 20003278 A NZ 505192 A NZ 523964 A PL 341309 A1 TR 200001828 T2 WO 9932120 A1		10-01-2002 19-12-2002 12-07-1999 10-10-2000 01-07-1999 21-02-2001 11-10-2000 28-06-2001 18-12-2001 22-08-2000 30-05-2003 31-10-2003 09-04-2001 21-11-2000 01-07-1999
US 3980766		A	14-09-1976	US 3885027 A		20-05-1975
US 4070494		A	24-01-1978	DE 2530563 A1 BE 843865 A1 CA 1064397 A1 FR 2361914 A1 GB 1517480 A JP 52010415 A		27-01-1977 07-01-1977 16-10-1979 17-03-1978 12-07-1978 26-01-1977
US 6309668		B1	30-10-2001	AT 177630 T AU 696005 B2 AU 1461695 A CA 2182508 A1 CZ 9602260 A3 DE 69508385 D1 DE 69508385 T2 DK 742711 T3 EP 0742711 A1 ES 2132626 T3 FI 963025 A WO 9520947 A1 GR 3029734 T3 HU 74903 A2 IL 112501 A		15-04-1999 27-08-1998 21-08-1995 10-08-1995 15-01-1997 22-04-1999 26-08-1999 11-10-1999 20-11-1996 16-08-1999 31-07-1996 10-08-1995 30-06-1999 28-03-1997 13-08-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11784

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 6309668	B1		JP 9508410 T NO 963202 A NZ 278643 A PL 315709 A1 ZA 9500800 A	26-08-1997 30-09-1996 19-12-1997 25-11-1996 01-08-1996
US 4175119	A	20-11-1979	NONE	
WO 02094254	A	28-11-2002	CA 2447807 A1 EP 1392270 A2 WO 02094254 A2 US 2003064122 A1	28-11-2002 03-03-2004 28-11-2002 03-04-2003
WO 03018015	A	06-03-2003	US 2003049272 A1 WO 03018015 A1 US 2003147975 A1	13-03-2003 06-03-2003 07-08-2003
EP 1293195	A	19-03-2003	US 2003068276 A1 EP 1293195 A1 JP 2003113074 A	10-04-2003 19-03-2003 18-04-2003
WO 03039561	A	15-05-2003	WO 03039561 A1 US 2003125347 A1	15-05-2003 03-07-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11784

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/485 A61K31/4725 A61K9/20

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK:

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpräzision (Klassifikationsystem und Klassifikationszeichen):

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräzis. gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen:

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchungsworte)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 201 233 A (EURO CELTIQUE SA) 2. Mai 2002 (2002-05-02) Spalte 1, Zeile 25 -Spalte 2, Zeile 30 Spalte 2, Zeile 50-53 Spalte 3, Zeile 17-26	1-34
X	US 5 149 538 A (GRANGER COLIN D ET AL) 22. September 1992 (1992-09-22) Spalte 2, Zeile 26-64 Spalte 5, Zeile 39 -Spalte 6, Zeile 19	1-8, 14-17, 19-34
X	WO 97 33566 A (ALZA CORP) 18. September 1997 (1997-09-18) Seite 2, Zeile 23 -Seite 3, Zeile 23 Beispiele 1-9	1-8, 14-17, 19-34

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen.

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Sonderkategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *B* Anderes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *C* Veröffentlichung, die gesetzigt ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen bestimmten Grund angegeben ist (wie ausgewählt)
- *D* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht konfliktiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann also aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

3. März 2004

12/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde
 Europäisches Patentamt, P.O. 5818 Patentamt 2
 NL - 22803 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 310-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 310-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Vermeulen, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/11784

C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 228 863 B1 (KAIKO ROBERT F ET AL) 8. Mai 2001 (2001-05-08) Spalte 4, Zeile 50 -Spalte 6, Zeile 9 _____	1-8, 14-17, 19-34
X	US 3 980 766 A (SHAW IRVING F ET AL) 14. September 1976 (1976-09-14) Spalte 2, Zeile 5-31 _____	1-8, 14, 15, 31-34
X	US 4 070 494 A (HOFFMEISTER FRIEDRICH ET AL) 24. Januar 1978 (1978-01-24) Spalte 1, Zeile 66 -Spalte 2, Zeile 24 _____	1-8, 14, 15, 31-34
X	US 6 309 668 B1 (BASTIN RICHARD JAMES ET AL) 30. Oktober 2001 (2001-10-30) Spalte 1, Zeile 5 -Spalte 2, Zeile 7 _____	1-8, 14, 15, 31-34
X	US 4 175 119 A (PORTER GARRY L) 20. November 1979 (1979-11-20) Spalte 1, Zeile 40 -Spalte 2, Zeile 20 Spalte 3, Zeile 55-57 _____	1-8, 18, 31-34
P,X	WO 02 094254 A (ENDO PHARMACEUTICALS INC) 28. November 2002 (2002-11-28) Seite 3, Zeile 15-25 Anspruch 1 _____	1-15, 31-34
P,X	WO 03 018015 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ; NOVARTIS AG (CH); SOMMA RUSSELL (US); JOSHI) 6. März 2003 (2003-03-06) Seite 2, Absätze 3-5 _____	1-15, 31-34
P,X	EP 1 293 195 A (ROHM & HAAS) 19. März 2003 (2003-03-19) Spalte 3, Zeile 47 -Spalte 4, Zeile 23 Spalte 10, Zeile 5-13 _____	1-15, 31-34
P,X	WO 03 039561 A (ELAN CORP PLC ; ANDERSON KIRSTEN A (IE); DUVALL JEAN-MARIE (US); HO) 15. Mai 2003 (2003-05-15) Seite 1, Zeile 26 -Seite 2, Zeile 28 Seite 7, Zeile 25 -Seite 9, Zeile 12 _____	1-15, 31-34

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen
PCT/EP 03/11784

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Anspruch : 1

Der Gegenstand des Anspruchs 1 enthält mindestens 3 möglichen Kombinationen der Komponente (a), (b), (c) und (d), die jeweils zu zwei Gruppen führen, die nicht so zusammenhängen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen (Regel 13.1 PCT).

1.1. Anspruch : 1

(a)+(b) und (c)+(d)

1.2. Anspruch : 1

(a)+(c) und (b)+(d)

1.3. Anspruch : 1

(a)+(d) und (b)+(c)

Die einzelnen Gruppen innerhalb einer der Kombinationen 1.1, 1.2, 1.3 weisen keine technische Wechselbeziehung auf, die durch gleiche oder entsprechende besondere technische Merkmale Ausdruck findet. Unter dem Begriff "besondere technische Merkmale" sind diejenigen Merkmale zu verstehen, die einen Beitrag der beanspruchten Erfindung als Ganzes zum Stand der Technik kennzeichnen.

Bitte zu beachten daß für alle unter Punkt 1 aufgeführten Erfindungen, obwohl diese nicht unbedingt durch ein gemeinsames erfinderisches Konzept verbunden sind, ohne Mehraufwand der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, eine vollständige Recherche durchgeführt werden konnte.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/11784

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 1201233	A	02-05-2002		EP 1201233 A1 JP 2002193835 A US 2002106329 A1		02-05-2002 10-07-2002 08-08-2002
US 5149538	A	22-09-1992		KEINE		
WO 9733566	A	18-09-1997		AT 211906 T AU 2059297 A DE 69709646 D1 DE 69709646 T2 DK 914097 T3 EP 0914097 A2 ES 2168610 T3 HK 1019705 A1 PT 914097 T WO 9733566 A2 US 5866164 A		15-02-2002 01-10-1997 21-02-2002 14-08-2002 29-04-2002 12-05-1999 16-06-2002 25-10-2002 28-06-2002 18-09-1997 02-02-1999
US 6228863	B1	08-05-2001		US 2002004509 A1 AU 755790 B2 AU 2089999 A BR 9813826 A CA 2314896 A1 CN 1284879 T EP 1041988 A1 HU 0100310 A2 JP 2001526229 T NO 20003278 A NZ 505192 A NZ 523964 A PL 341309 A1 TR 200001828 T2 WO 9932120 A1		10-01-2002 19-12-2002 12-07-1999 10-10-2000 01-07-1999 21-02-2001 11-10-2000 28-06-2001 18-12-2001 22-08-2000 30-05-2003 31-10-2003 09-04-2001 21-11-2000 01-07-1999
US 3980766	A	14-09-1976	US	3885027 A		20-05-1975
US 4070494	A	24-01-1978	DE	2530563 A1 BE 843865 A1 CA 1064397 A1 FR 2361914 A1 GB 1517480 A JP 52010415 A		27-01-1977 07-01-1977 16-10-1979 17-03-1978 12-07-1978 26-01-1977
US 6309668	B1	30-10-2001	AT	177630 T AU 696005 B2 AU 1461695 A CA 2182508 A1 CZ 9602260 A3 DE 69508385 D1 DE 69508385 T2 DK 742711 T3 EP 0742711 A1 ES 2132626 T3 FI 963025 A WO 9520947 A1 GR 3029734 T3 HU 74903 A2 IL 112501 A		15-04-1999 27-08-1998 21-08-1995 10-08-1995 15-01-1997 22-04-1999 26-08-1999 11-10-1999 20-11-1996 16-08-1999 31-07-1996 10-08-1995 30-06-1999 28-03-1997 13-08-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Anmeldenummer

PCT/EP 03/11784

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6309668	B1		JP 9508410 T		26-08-1997
			NO 963202 A		30-09-1996
			NZ 278643 A		19-12-1997
			PL 315709 A1		25-11-1996
			ZA 9500800 A		01-08-1996
US 4175119	A	20-11-1979	KEINE		
WO 02094254	A	28-11-2002	CA 2447807 A1		28-11-2002
			EP 1392270 A2		03-03-2004
			WO 02094254 A2		28-11-2002
			US 2003064122 A1		03-04-2003
WO 03018015	A	06-03-2003	US 2003049272 A1		13-03-2003
			WO 03018015 A1		06-03-2003
			US 2003147975 A1		07-08-2003
EP 1293195	A	19-03-2003	US 2003068276 A1		10-04-2003
			EP 1293195 A1		19-03-2003
			JP 2003113074 A		18-04-2003
WO 03039561	A	15-05-2003	WO 03039561 A1		15-05-2003
			US 2003125347 A1		03-07-2003